

B4

世界知的所有権機関  
国際事務局



PCT

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 9/30, 9/32, 9/36, 9/42		A1	(11) 国際公開番号 WO00/06128
			(43) 国際公開日 2000年2月10日(10.02.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03989			(74) 代理人 朝日奈宗太, 外(ASAHTINA, Sohta et al.) 〒540-0012 大阪府大阪市中央区谷町二丁目2番22号 NSビル Osaka, (JP)
(22) 国際出願日 1999年7月26日(26.07.99)			
(30) 優先権データ 特願平10/211678 1998年7月28日(28.07.98)	JP		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 田辺製薬株式会社(TANABE SEIYAKU CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-8505 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号 Osaka, (JP)			
(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 石橋 隆(ISHIBASHI, Takashi)(JP/JP) 〒591-8025 大阪府堺市長曾根町545下野池住宅12-103 Osaka, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書
久保博昭(KUBO, Hiroaki)(JP/JP) 〒654-0121 兵庫県神戸市須磨区妙法寺竹向693-1 Hyogo, (JP)			
吉野廣祐(YOSHINO, Hiroyuki)(JP/JP) 〒565-0824 大阪府吹田市山田西2-8-A9-101 Osaka, (JP)			
溝邊雅一(MIZOBE, Masakazu)(JP/JP) 〒569-0042 大阪府高槻市南大槻町29-5 Osaka, (JP)			

(54)Title: PREPARATION CAPABLE OF RELEASING DRUG AT TARGET SITE IN INTESTINE

(54)発明の名称 腸内適所放出型製剤

## (57) Abstract

A preparation which can release a drug not in the stomach but quickly at the target site in the intestine when it is emitted from the stomach and, after a certain period of time, reaches the desired position. This preparation consists of a drug-containing core and a coating film comprising a mixture of a hydrophobic organic compound with an enteric polymer. By using this preparation, a drug can be selectively delivered to a specific site in the intestine, which makes it efficacious in, for example, topical treatments for digestive inflammatory diseases such as ulcerative colitis and Crohn's disease, and oral administration of peptide drugs which are liable to be chemically or enzymatically digested except for a specific site in the intestine, etc. or drugs which are absorbed exclusively at a specific site in the intestine.

## (57)要約

胃内では全く薬物を放出しないが、胃排出後、一定時間経過し、製剤が腸内の所望の部位に達すると共に速やかに薬物を放出させることができる腸内適所放出型製剤であって、該製剤は、薬物含有芯物質が疎水性有機化合物一腸溶性高分子混合皮膜で被覆されてなる。

該製剤は、腸内の特定部位に選択的に薬物を送達することができるので、潰瘍性大腸炎やクローン病のような消化管内炎症性疾患に対する局所療法、大腸など腸内の特定部位以外では化学分解や酵素分解を受け易いペプチド性薬物や腸内での吸收部位が限定される薬物の経口投与療法などに有効である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルガリア	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴー
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドバ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダッド・トバゴ
CG コンゴ	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	VN ヴィエトナム
CR ニカラグア	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーロッパ
CU キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## 明 糸田 書

腸内適所放出型製剤技術分野

本発明は、薬物を大腸等へ選択的に送達し得る腸内適所放出型製剤およびその調製法に関する。

背景技術

薬物療法において、潰瘍性大腸炎やクローン病のような消化管内炎症性疾患に対する局所療法、大腸など腸内の特定部位以外では化学分解や酵素分解を受け易いペプチド性薬物や腸内での吸収部位が限定される薬物の経口投与療法などでは、腸内の特定部位に選択的に薬物を送達することが望まれる。

腸内での選択的な薬物放出を効果的に実現するためには、人の消化管内の物理的・生理的環境および消化管内移動時間を考慮した製剤設計が必要である。消化管内の物理的・生理的環境については、胃内のpHは健常人で通常1.8～4.5、腸内のpHは6.5～7.5とされており、デービスらの広範な調査結果では、人における製剤の胃内滞留時間は0.5～10時間であり、個人差が大きい上に摂食状態や投与される製剤の大きさによってもかなり影響を受けるが、小腸通過時間のばらつきは、比較的小さく、一般に3±1時間とされている（Journal of Controlled Release [Journal of Controlled Release], 第2巻、27～38頁、1985年）。

腸内の特定部位で選択的に薬物を放出させる製剤については、これまで様々な研究がなされており、腸溶性製剤や徐放性製剤などの他、徐放性製剤に腸溶性皮膜を被覆した製剤（Annals of the New York Academy of Science）、第618巻、428-440頁、1991年）や、放出開始時間を制御する技術を利用した製剤（ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレイン（Chemical & Pharmaceutical Bulletin）、第40巻、3036-3041頁、1992年；特開平3-72417；特開平6-256166）などが提唱されている。

しかしながら、腸溶性製剤は小腸上部で急激に薬物放出が開始されるため、薬物が腸内の標的部位に到達するまでにその大部分が吸収または分解によって失われてしまう。また、徐放性製剤は、持続的に薬物が放出されるため、製剤が胃内に滞留する時間や腸内を標的部位まで移動する過程においてかなりの薬物が放出されてしまう。また、徐放性製剤に腸溶性皮膜を被覆することにより、胃内での薬物放出を抑える試みも、標的部位までの腸内通過途上での薬物放出の問題を完全に解決するには至っていない。

さらに、最近、キトサンやアゾポリマーなど大腸内細菌で特異的に分解するポリマーを用いて医薬活性成分を被覆またはマトリックス状とし、大腸内で選択的に医薬活性成分を放出させる方法が提唱されている（米国特許第5217720号；サイエンス（Science）、

第233巻、1081-1084頁、1986年）。しかし、この方法は、放出部位選択性において優れるが、ポリマーの分解速度の制御ができないことや、大腸以外の部位への送達は原理的に不可能である。またポリマー自身、使用実績がないため、実用化においては安全性や製造性に多くの課題が残っている。

一方、疎水性有機化合物を含有する皮膜で被覆された製剤として、ステアリン酸とオイドラギットRSの混合皮膜で被覆された塩酸ジルチアゼム顆粒が知られているが（特開平10-120571）、疎水性有機化合物と腸溶性高分子の混合皮膜で被覆した製剤は知られておらず、また、前記塩酸ジルチアゼム顆粒は、服用後、薬物を徐々に放出させるための徐放性製剤であって、腸内の所望の部位で薬物を放出させることを意図したものではない。

本発明は、特殊な素材を用いることなく、使用実績のある安全な製剤原料を用い、腸内の任意の部位へ薬物を選択性に送達し得る実用性の高い経口投与用製剤を提供しようとするものである。

### 発明の開示

前記の課題を解決するため銳意検討した結果、本発明者らは、薬物含有芯物質を疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜で被覆した製剤は、酸性溶液中では薬物を全く放出しないが、中性または弱塩基性溶液中では、一定時間経過後（ラグタイム）、薬物を速やかに放出するという、特異な放出挙動を示すことを見出し、また、ラグタイムは皮膜の被覆量、疎水性有機化合物と腸溶性高

分子の比率を変化させることにより調節できることを見出し、本発明を完成するにいたった。

本発明の製剤であれば、服用後、胃内のような酸性条件下では薬物を放出せず、胃から排出されpHが中性もしくは弱塩基性になっても、一定時間は全く薬物を放出せず、一定時間経過し、製剤が腸内の所望の部位に達すると共に薬物を放出させることができる。

すなわち、請求の範囲第1項にかかる発明は、薬物含有芯物質が、疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜で被覆されてなる腸内適所放出型製剤である。

請求の範囲第2項にかかる発明は、疎水性有機化合物が、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリドおよび水素添加されていてもよい天然油脂からなる群から選ばれる1種または2種以上であり、腸溶性高分子が、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性アクリル酸系共重合体、腸溶性マレイン酸系共重合体、腸溶性ポリビニル誘導体、シエラックからなる群から選ばれる1種または2種以上である請求の範囲第1項記載の腸内適所放出型製剤である。

請求の範囲第3項にかかる発明は、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸が、ステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸またはベヘン酸であり、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコールが、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコールまたはベヘニルアルコールであり、炭素数6

～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリドが、ステアリン酸トリグリセリド、ミリスチン酸トリグリセリド、パルミチン酸トリグリセリドまたはラウリン酸トリグリセリドであり、水素添加されていてもよい天然油脂が、硬化ひまし油、硬化ヤシ油または牛脂であり、腸溶性セルロース誘導体が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートマレート、セルロースベンゾエートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、メチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースまたはエチルヒドロキシエチルセルロースフタレートであり、腸溶性アクリル酸系共重合体が、スチレン・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・アクリル酸共重合体、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体またはアクリル酸メチル・メタアクリル酸・アクリル酸オクチル共重合体であり、腸溶性マレイン酸系共重合体が、酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、エチレン・マレイン酸無水物共重合体、ビニルブチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・マレイン酸無水物共

重合体またはアクリル酸ブチル・スチレン・マレイン酸無水物共重合体であり、腸溶性ポリビニル誘導体が、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルブチレートフタレートまたはポリビニルアセトアセタールフタレートである請求の範囲第2項記載の腸内適所放出型製剤である。

請求の範囲第4項にかかる発明は、疎水性有機化合物がステアリン酸であり、腸溶性高分子がメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体である請求の範囲第1項記載の腸内適所放出型製剤である。

請求の範囲第5項にかかる発明は、疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜の疎水性有機化合物と腸溶性高分子の混合比率が、30:70～80:20の範囲内である請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項記載の腸内適所放出型製剤である。

請求の範囲第6項にかかる発明は、疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜の被覆率が20～100重量%の範囲内である請求の範囲第1項から第5項のいずれか1項記載の腸内適所放出型製剤である。

請求の範囲第7項にかかる発明は、日局崩壊試験第一液中では、少なくとも10時間薬物を放出せず、同第二液中では少なくとも2時間薬物を放出しない請求の範囲第1項から第6項のいずれか1項記載の腸内適所放出型製剤である。

請求の範囲第8項にかかる発明は、疎水性有機化合物および腸溶性高分子を同一の溶媒に溶解させた溶液をコーティング液とし、これを薬物含有芯物質に噴霧コーティングすることを特徴とする腸内適所放出型製剤の製

造法である。

#### 図面の簡単な説明

図1は、第1液および第2液におけるステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒からの5-アミノサリチル酸の溶出挙動を示すグラフである。

図2は、第2液におけるステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒からのテオフィリンとスルファサラジンの溶出挙動を示すグラフである。

図3は、第2液におけるオイドラギットL100被覆顆粒からのテオフィリンとスルファサラジンの溶出挙動を示すグラフである。

図4は、第2液における被覆率30および40重量%のステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒からの5-アミノサリチル酸の溶出挙動を示すグラフである。

図5は、第2液における被覆率120および140重量%のステアリン酸-カルボキシメチルエチルセルロース混合皮膜被覆顆粒からの5-アミノサリチル酸の溶出挙動を示すグラフである。

図6は、第2液における被覆率50および60重量%のパルミチン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒からの5-アミノサリチル酸の溶出挙動を示すグラフである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明において疎水性有機化合物とは、高分子重合物を除く疎水性の有機化合物のうち、塩形成していないも

のを意味し、かかる疎水性有機化合物としては、例えば、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリド、水素添加されていてもよい天然油脂などが挙げられる。

炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸としては、例えばステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ベヘン酸等が挙げられ、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコールとしては、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベニルアルコール等があげられ、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリドとしては、前記高級脂肪酸のトリグリセリド、例えば、ステアリン酸トリグリセリド、ミリスチン酸トリグリセリド、パルミチン酸トリグリセリド、ラウリン酸トリグリセリド等があげられ、水素添加されていてもよい天然油脂としては、硬化ひまし油、硬化ヤシ油、牛脂等が挙げられる。これらのうち、ステアリン酸、パルミチン酸がとりわけ好ましく、さらにステアリン酸が最も好ましい。

本発明においては、前記疎水性有機化合物を1種のみならず、2種以上を混合して用いてもよい。

また、本発明において用いられる腸溶性高分子としては、酸性溶液では溶解しないが、中性、塩基性溶液、例えば、pH 5以上、より好ましくはpH 6.0以上、さらに好ましくはpH 6.5以上の溶液に溶解する高分子

物質であればよく、かかる腸溶性高分子としては、例えば、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性アクリル酸系共重合体、腸溶性マレイン酸系共重合体、腸溶性ポリビニル誘導体、シェラック等があげられる。

前記腸溶性セルロース誘導体の具体例としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートマレエート、セルロースベンゾエートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、メチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロースフタレート等があげられ、腸溶性アクリル酸系共重合体としては、スチレン・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・アクリル酸共重合体、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットL 100、オイドラギットS、いずれもレーム・ファーマ社製）、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットL 100-55、レーム・ファーマ社製）、アクリル酸メチル・メタアクリル酸・アクリル酸オクチル共重合体等が挙げられ、腸溶性マレイン酸系共重合体としては、酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、エ

チレン・マレイン酸無水物共重合体、ビニルブチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・マレイン酸無水物共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・マレイン酸無水物共重合体等が挙げられ、腸溶性ポリビニル誘導体としては、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセトアセタールフタレート等が挙げられる。これらのうち、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体が好ましく、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体がより好ましい。

本発明においては、前記腸溶性高分子を1種のみならず、2種以上を混合して用いてもよい。

疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜において、疎水性有機化合物と腸溶性高分子の組み合わせとしては、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸－腸溶性セルロース誘導体（例えば、ステアリン酸－ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ステアリン酸－ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ベヘン酸－ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート、ベヘン酸－ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど）、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸－腸溶性アクリル酸系共重合体（例えば、ステアリン酸－メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、パルミチン酸－メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、パルミチン酸－メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重

合体、ステアリン酸-メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体など)、炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸-腸溶性マレイン酸系共重合体(例えば、ステアリン酸-酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、ステアリン酸-スチレン・マレイン酸無水物共重合体など)、炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸-腸溶性ポリビニル誘導体(例えば、ステアリン酸-ポリビニルアルコールフタレート、パルミチン酸-ポリビニルアセタルフタレートなど)、炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸-シェラック(例えば、パルミチン酸-シェラック、ステアリン酸-シェラック、ベヘン酸-シェラックなど)、炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール-腸溶性セルロース誘導体(例えば、ステアリルアルコール-ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセートサクシネート、ステアリルアルコール-ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ベヘン酸-ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセート、ベヘン酸-ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど)、炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール-腸溶性アクリル酸系共重合体(例えば、ステアリルアルコール-メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、ステアリルアルコール-メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体など)、炭素数6~22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール-腸溶性マレイン酸系共重合体(例えば、ステアリルアルコール-酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、ステアリルアルコール-スチレン・マレイン酸無水物共重

合体など)、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール－腸溶性ポリビニル誘導体(例えば、ステアリルアルコール－ポリビニルアルコールフタレート、ステアリルアルコール－ポリビニルアセタールフタレートなど)、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール－シェラック(例えば、ステアリルアルコール－シェラック、ラウリルアルコール－シェラックなど)、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリド－腸溶性セルロース誘導体(例えば、ステアリン酸トリグリセリド－ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、パルミチン酸トリグリセリド－ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなど)、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリド－腸溶性アクリル酸系共重合体(例えば、ステアリン酸トリグリセリド－メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、ステアリン酸トリグリセリド－メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体など)、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリド－腸溶性マレイン酸系共重合体(例えば、ステアリン酸トリグリセリド－酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、ステアリン酸トリグリセリド－スチレン・マレイン酸無水物共重合体など)、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリド－腸溶性ポリビニル誘導体(例えば、ステアリン酸トリグリセリド－ポリビニルアルコールフタレート、パルミチン酸トリグリセリド－ポリビニルアセタールフタレートなど)、炭素数6～22の不飽

和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリドーシェラック（例えば、パルミチン酸トリグリセリドーシェラック、ステアリン酸トリグリセリドーシェラックなど）、水素添加されていてもよい天然油脂－腸溶性セルロース誘導体（例えば、硬化ヒマシ油－ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、牛脂－ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなど）、水素添加されていてもよい天然油脂－腸溶性アクリル酸系共重合体（例えば、硬化ヒマシ油－メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、牛脂－メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体など）、水素添加されていてもよい天然油脂－腸溶性マレイン酸系共重合体（例えば、硬化ヒマシ油－酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、牛脂－スチレン・マレイン酸無水物共重合体など）、水素添加されていてもよい天然油脂－腸溶性ポリビニル誘導体（例えば、硬化ヒマシ油－ポリビニルアルコールフタレート、牛脂－ポリビニルアセタールフタレートなど）、水素添加されていてもよい天然油脂－シェラック（例えば、硬化ヒマシ油－シェラック、牛脂－シェラックなど）があげられる。

前記疎水性有機化合物と腸溶性高分子の組み合せのうち、とくに好ましい組み合せとしては、ステアリン酸－メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、パルミチン酸－メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、ステアリン酸－メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、パルミチン酸－メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体などがあげられる。

本発明の製剤のラグタイム（中性もしくは弱塩基性溶

液において、薬物の放出が開始されるまでの時間、すなわち経口投与した場合に、製剤が胃排出されてから薬物の放出が開始されるまでの時間)は、混合皮膜における疎水性有機化合物と腸溶性高分子の混合比率、混合皮膜の被覆率を調節することにより制御することができる。すなわち、混合皮膜中の腸溶性高分子に対する疎水性有機化合物の比率が高くなるほどラグタイムは延長され、また、混合皮膜の被覆率を大きくするほどラグタイムは延長される。

混合皮膜における疎水性有機化合物と腸溶性高分子の混合比率は、所望のラグタイムが得られるように自由に選択すればよいが、通常、重量比で 5 : 95 ~ 95 : 5 の範囲内であればよく、30 : 70 ~ 80 : 20 の範囲内がとくに好ましい。

また、混合皮膜の被覆量も、所望のラグタイムが得られるように自由に選択すればよく、芯物質の種類、大きさによっても変動するが、例えば、被覆率(芯物質に対する混合皮膜の重量%)が 5 ~ 300 重量% の範囲内とすればよく、20 ~ 100 重量% の範囲内がとくに好ましい。

ラグタイムは、第十三改正日本薬局方(以下日局と称す)溶出試験法(パドル法)に従って溶出試験を行い、日局崩壊試験第二液(pH 6.8)中で薬物放出が開始されるまでの時間を測定すればよく、当業者であれば、種々の混合比率、被覆率の製剤を調製し、所望のラグタイムが得られるような混合比率、被覆量を容易に決定することができる。また、その際、日局崩壊試験第一液(pH 1.2)中では、5時間薬物を放出しないようにする

ことが好ましい。

所望の薬物送達部位に応じて、自由にラグタイムを設定してやればよいが、本発明の製剤の有効性を発揮させるには、日局崩壊試験第二液 (pH 6.8) 中で少なくとも 2 時間薬物を放出しないようにする、つまりラグタイムを少なくとも 2 時間とすることが好ましく、より好ましくは 3 時間以上とするのがよい。

ラグタイムを約 3 時間に設定することにより回腸下部、約 4 時間とすることにより上行結腸、約 7 時間とすることにより横行結腸付近で薬物の放出が見込まれる製剤を得ることができ、また、より長いラグタイムを設定することにより、大腸下部付近で放出の見込まれる製剤を得ることができる。

更に、本発明の製剤の混合皮膜中には種々の添加剤が配合されていてもよく、かかる添加剤としては、着色剤、隠蔽剤、可塑剤、滑沢剤等も添加することが出来る。

着色剤としては、例えば食用色素、レーク色素、カラメル、カロチン、アナット、コチニール、二酸化鉄等のほかレーク色素とシロップを主体とした不透明着色剤オパラックス (OPALUX) 等があり、具体的には食用赤色 2 号、3 号、黄色 4 号、5 号、緑色 3 号、青色 1 号、2 号、紫 1 号等の食用アルミニウムレーク、アナット (ベニノキ由来の天然色素)、カルミン (カルミン酸アルミニウム塩)、パールエッセンス (グアニンを主成分とする) 等があげられる。

隠蔽剤としては、例えば二酸化チタン、沈降炭酸カルシウム、磷酸水素カルシウム、硫酸カルシウム等があげられる。

可塑剤としては、例えばジエチルフタレート、ジブチルフタレート、ブチルフタリルブチルグリコレート等のフタル酸誘導体のほか、シリコン油、クエン酸トリエチル、トリアセチン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等があげられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、合成ケイ酸マグネシウム、微粒子性酸化ケイ素、等があげられる。

これらの添加物の添加量や添加時期は、製剤技術の分野で常用される知見に基づく範囲であれば、何ら問題なく使用することができる。

本発明の製剤の製造法は、目的とする腸内適所放出型製剤が得られればとくに限定されるものではないが、疎水性有機化合物および腸溶性高分子を同一の溶媒に溶解させた溶液をコーティング液とし、これを薬物含有芯物質に噴霧コーティングすることにより容易に得られる。

コーティング溶液の溶媒としては、疎水性有機化合物および水溶性高分子が共に溶解するようなものであればとくに限定されず、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、2-メトキシエタノール（商品名；メチルセロソルブ、片山化学工業製）、2-エトキシエタノール（商品名；セロソルブ、片山化学工業製）等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル、石油ベンジン、リグロイン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、エチレンジクロライド、トリクロロエチレン、1、1、1-トリクロ

クロロエタン等のハロゲン化炭化水素、酢酸メチルエステル、酢酸エチルエステル、酢酸ブチルエステル等のエステル類、イソプロピルエーテル、ジオキサン等のエーテル類などがあげられる。

これらの溶媒は、用いる疎水性有機化合物、腸溶性高分子に応じて選択すればよく、2種以上を適宜配合して用いることもできる。

この内、とりわけ好ましい溶媒は、アルコール類であり、中でもエタノールがとりわけ好ましい。

コーティングは既知のコーティング装置を用いて行えばよく、コーティング装置の具体例としては、例えば、流動層コーティング装置、遠心流動層コーティング装置、パンコーティング装置などがあげられる。

本発明で用いる芯粒子は、薬物単独もしくは薬物および通常この分野で用いられる各種製剤添加物からなり、その形態としては、とくに制限がなく、例えば細粒、顆粒などの粒状物の他、錠剤、カプセルなどがあげられる。これらのうち細粒、顆粒もしくは錠剤がとくに好ましい。

薬物としては、経口投与を目的とするものであれば、とくに限定されず、例えば、(1)解熱鎮痛消炎剤(例えば、インドメタシン、アスピリン、ジクロフェナックナトリウム、ケトプロフェン、イブプロフェン、メフェナム酸、アズレン、フェナセチン、イソプロピルアンチピリン、アセトアミノフェノン、ベンザダック、フェニルブタゾン、フルフェナム酸、サリチル酸ナトリウム、サリチルアミド、サザピリン、エトドラックなど)、(2)ステロイド系抗炎症剤(例えば、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロンなど)、

(3) 抗潰瘍剤（例えば、5-アミノサリチル酸エカベトナトリウム、エンプロスチル、スルピリド、塩酸セトラキサート、ゲファルナート、マレイン酸イルソグラジン、シメチジン、塩酸ラニチジン、ファモチジン、ニザチジン、塩酸ロキサチジンアセテートなど）、(4) 冠血管拡張剤（ニフェジピン、硝酸イソソルピド、塩酸ジルチアゼム、トラピジル、ジビリダモール、塩酸ジラゼブ、ベラパミル、ニカルジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸ベラパリミルなど）、(5) 末梢血管拡張剤（例えば、酒石酸イフエンプロジル、マレイン酸シネパシド、シクランデレート、シンナリジン、ペントキシフィリンなど）、(6) 抗生物質（例えば、アンピシリン、アモキシリン、セファレキシン、エチルコハク酸エリスロマイシン、塩酸バカンピシリン、塩酸ミノサイクリン、クロラルフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、セフタジジム、セフロキシムナトリウム、アスポキシシリン、リチペネムアコキシル水和物など）、(7) 合成抗菌剤（例えば、ナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸三水和物、エノキサシン、シノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリムなど）、(8) 抗ウイルス剤（例えば、アシクロビル、ガンシクロビルなど）、(9) 鎮けい剤（例えば、臭化プロパンテリン、硫酸アトロピン、臭化オキサピウム、臭化チメピジウム、臭化ブチルスコポラミン、塩化トロスピウム、臭化ブトロピウム、N-メチルスコポラミンメチル硫酸、臭化メチルオクタロピンなど）、(10) 鎮咳剤（例えば、ヒベンズ酸チベピジン、塩酸メチルエフェドリン、リン酸コデ

イン、トラニラスト、臭化水素酸デキストロメトルファン、リン酸ジメモルファン、塩酸クロブチノール、塩酸ホミノベン、リン酸ベンプロペリン、塩酸エプラジノン、塩酸クロフェダノール、塩酸エフェドリン、ノスカピン、クエン酸ペントキシベリン、クエン酸オキセラジン、クエン酸イソアミニルなど)、(11) 去たん剤(例えば、塩酸プロムヘキシン、カルボシステイン、塩酸エチルシスティン、塩酸メチルシスティンなど)、(12) 気管支拡張剤(例えば、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、塩酸プロカテロール、塩酸トリメトキノール、ジプロフィリン、硫酸サルブタモール、塩酸クロルプレナリン、フマル酸ホルモテロール、硫酸オルシプレナリン、塩酸ピルブテロール、硫酸ヘキソブレナリン、メシル酸ビトルテロール、塩酸クレンブテロール、硫酸テルブタリン、塩酸マブテロール、臭化水素酸フェノテロール、塩酸メトキシフェナミンなど)、(13) 強心剤(例えば、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ドカルパミン、デノパミン、カフェイン、ジゴキシン、ジギトキシン、ユビデカレノンなど)、(14) 利尿剤(例えば、フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド、メチクロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、エチアジド、シクロペンチアジド、スピロノラクトン、トリアムテレン、フロロチアジド、ピレタニド、メフルシド、エタクリン酸、アゾセミド、クロフェナミドなど)、(15) 筋弛緩剤(例えば、カルバミン酸クロルフェネシン、塩酸トルペリゾン、塩酸エペリゾン、塩酸チザニジン、メフェネシン、クロルソキサゾン、フェンプロバメート、メトカルバモール、

クロルメザノン、メシリ酸プリジノール、アフロクアロン、バクロフェン、ダントロレンナトリウムなど)、(16) 脳代謝改善剤(例えば、ニセルゴリン、塩酸メクロフェノキセート、タルチレリンなど)、(17)マイナートランキライザー(例えば、オキサゾラム、ジアゼパム、クロチアゼパム、メダゼパム、テマゼパム、フルジアゼパム、メプロバメート、ニトラゼパム、クロルジアゼポキシドなど)、(18)メジャートランキライザー(例えば、スルピリド、塩酸クロカプラミン、ゾテピン、クロルプロマジン、ハロペリドールなど)、(19)β-ブロッカー(例えば、フマル酸ビソプロロール、ピンドロール、塩酸プロプラノロール、塩酸カルテオロール、酒石酸メトプロロール、塩酸ラベタノール、塩酸アセブトロール、塩酸ブフェトロール、塩酸アルプレノロール、塩酸アロチノロール、塩酸オクスプレノロール、ナドロール、塩酸ブクモロール、塩酸インデノロール、マレイン酸チモロール、塩酸ベフノロール、塩酸ブプラノロールなど)、(20)抗不整脈剤(例えば、塩酸プロカイニアミド、ジソピラミド、アジマリン、硫酸キニジン、塩酸アプリンジン、塩酸プロパフェノン、塩酸メキシレチン、塩酸アジミライドなど)、(21)痛風治療剤(例えば、アロプリノール、プロベネシド、コルヒチン、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、プロコロームなど)、(22)血液凝固阻止剤(例えば、塩酸チクロピジン、ジクマロール、ワルファリンカリウム、(2R, 3R)-3-アセトキシ-5-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-8-メチル-2-(4-メチルフェニル)-1, 5-ベンゾチアゼピン-4(5H)

－オノ・マレイン酸塩など)、(23) 血栓溶解剤(例えば、メチル(2E, 3Z)－3－ベンジリデン－4－(3, 5－ジメトキシ－ $\alpha$ －メチルベンジリデン)－N－(4－メチルピペラジン－1－イル)スクシナメート・塩酸塩など)、(24) 肝臓疾患用剤(例えば、(±)tr－5－ヒドロキシメチル－t－7－(3, 4－ジメトキシフェニル)－4－オキソ－4, 5, 6, 7－テトラヒドロベンゾ[b]フラン－c－6－カルボン酸ラクトンなど)、(25) 抗てんかん剤(例えば、フェニトイソ、バルプロ酸ナトリウム、メタルピタール、カルバマゼピンなど)、(26) 抗ヒスタミン剤(例えば、マレイン酸クロルフェニラミン、スマール酸クレマスチン、メキタジン、酒石酸アリメマジン、塩酸サイクロヘプタジン、ベシル酸ベポタスチンなど)、(27) 鎮吐剤(例えば、塩酸ジフェニドール、メトクロプラミド、ドンペリドン、メシル酸ベタヒスチン、マレイン酸トリメブチンなど)、(28) 降圧剤(例えば、塩酸レセルピン酸ジメチルアミノエチル、レシナミン、メチルドバ、塩酸プラロゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸クロンジン、ブドララジン、ウラピジル、N－[6－[2－[(5－ブロモ－2－ピリミジニル)オキシ]エトキシ]－5－(4－メチルフェニル)－4－ピリミジニル]－4－(2－ヒドロキシ－1, 1－ジメチルエチル)ベンゼンスルホンアミド・ナトリウム塩など)、(29) 高脂血症用剤(例えば、プラバスタチンナトリウム、フルバスタチンナトリウムなど)、(30) 交感神経興奮剤(例えば、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エチレフリンなど)、(31) 経口糖尿病治療

剤（例えば、グリベングラミド、トルブタミド、グリミジンナトリウムなど）、（32）経口抗癌剤（例えば、マリマstattなど）、（33）アルカロイド系麻薬（例えば、モルヒネ、コデイン、コカインなど）、（34）ビタミン剤（例えば、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、葉酸など）、（35）頻尿治療剤（例えば、塩酸フラボキサート、塩酸オキシブチニン、塩酸テロリジンなど）、（36）アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例えば、塩酸イミダプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリルなど）など、種々の薬物があげられる。

本発明の製剤であれば、大腸への薬物送達が可能なため、上記薬物の内、5-アミノサリチル酸、プレドニゾロンなどの潰瘍性大腸炎やクローン病の治療薬が特に好ましく、また、上記薬物以外に、インスリンなどの通常経口投与では用いられないペプチドを用いることも可能である。

製剤添加物としては、とくに制限されず固形製剤として使用しうるものは全て好適に使用することが出来る。かかる添加物としては、例えば乳糖、白糖、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、クエン酸カルシウム、リン酸カルシウム、結晶セルロースなどの賦形剤、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、カルボキシメチルスターーチナトリウム、部分アルファ化デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンなどの

崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、デキストリン、アルファー化デンプンなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、軽質無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素などの滑沢剤、更にはリン脂質、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ショ糖脂肪酸エステルなどの界面活性剤、或いはオレンジ、ストロベリーなどの香料、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、食用黄色5号、食用黄色4号、アルミニウムキレートなどの着色剤、サッカリン、アスパルテームなどの甘味剤、クエン酸、クエン酸ナトリウム、コハク酸、酒石酸、フマル酸、グルタミン酸などの矯味剤、シクロデキストリン、アルギニン、リジン、トリスアミノメタンなどの溶解補助剤があげられる。

芯粒子として細粒や顆粒を用いる場合、これらは、湿式造粒、乾式造粒、レイヤリング造粒、含浸造粒等の既知の造粒法により調製することができる。

湿式造粒によるときは、常法に従い、薬物と各種製剤添加剤を混合したのち、結合剤溶液を加え、攪拌造粒機、高速攪拌造粒機などで造粒するか、薬物と各種製剤添加剤の混合物に結合剤溶液を添加し混練した後、押出造粒機を用いて造粒・整粒すればよい。また、薬物と各種製剤添加剤の混合物を、流動層造粒機、転動攪拌流動層造粒機などを用い、流動下に結合剤溶液を噴霧して造粒し

てもよい。

乾式造粒によるときは、薬物と各種製剤添加剤との混合物を、ローラーコンパクターおよびロールグラニュレーターなどを用いて造粒すればよい。

レイヤリング造粒により調製する場合は、遠心流動型造粒機などを用い、転動させた不活性な担体に結合剤溶液を噴霧しつつ薬物（必要であれば各種製剤添加剤と共に）を添加し、担体上に薬物を付着させればよく、この際、結合剤溶液にかえて、油脂、ワックスなどの加熱により溶融する物質（加熱溶融物質）を薬物と共にを加熱下に添加して溶融させ、担体上に薬物を付着させてもよい。

不活性な担体としては、例えば結晶乳糖、結晶セルロース、結晶塩化ナトリウム等の糖類もしくは無機塩の結晶、球形造粒物（例えば結晶セルロールの球形造粒物（商品名；アビセルS P、旭化成工業（株）製）、結晶セルロースと乳糖の球形造粒物（商品名；ノンパレルN P - 5、同N P - 7、フロイント産業（株）製）、精製白糖の球形造粒物（商品名；ノンパレル-103、フロイント産業（株）製）、乳糖と $\alpha$ 化デンプンの球形造粒物等）があげられる。

含浸造粒によるときは、適当な濃度の薬物溶液と多孔性の担体とを混合し、担体の気孔部中に薬物溶液を充分保持させた後、乾燥させ溶媒を除去させればよい。

多孔性の担体としては、例えば、メタケイ酸アルミニ酸マグネシウム（商品名：ノイシリン、富士化学工業（株）製）、ケイ酸カルシウム（商品名：フローライト、エーザイ（株）製）などがあげられる。

芯物質として、錠剤を用いる場合には、薬物および各種製剤添加物との混合物をそのまま圧縮成型して錠剤とするか、もしくは前記方法により造粒顆粒としたのち、崩壊剤、滑沢剤などを添加し圧縮成型して錠剤とすればよい。

また、芯物質として、カプセルを用いる場合には、薬物を充填した硬カプセルもしくは軟カプセルをそのまま用いればよい。

さらに、本発明の製剤においては、薬物と混合皮膜成分との相互作用を防ぐため、もしくは薬物放出開始後の放出速度を調節するために、芯物質と疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜との間に、水溶性物質、水不溶性物質、胃溶性物質等の層を施すことも出来る。

かかる水溶性物質としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の水溶性セルロースエーテル、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等の水溶性ポリビニル誘導体、ポリエチレングリコールなどのアルキレンオキシド重合体などがあげられ、水不溶性物質としては、エチルセルロースなどの水不溶性セルロースエーテル、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットRS、レーム・ファーマ社製）、メタアクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットNE30D、レーム・ファーマ社製）などの水不溶性アクリル酸系共重合体、硬化油などがあげられ、胃溶性物質としては、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートな

どの胃溶性ポリビニル誘導体、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体（例えば、商品名：オイドラギットE、レーム・ファーマ社製）などの胃溶性アクリル酸系共重合体などがあげられる。

かくして得られる本発明の製剤は、そのまま経口投与製剤として用いることができるが、芯物質として細粒もしくは顆粒を用いた場合には、得られた被覆顆粒（もしくは細粒）にさらに必要に応じ各種添加物を添加した後圧縮成型し錠剤とするか、カプセルに充填してカプセル剤とする他、種々の経口投与に適した剤形に成形することが出来る。

以下に本発明を比較例、実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

### 実施例 1

遠心流動型コーティング装置（C F、フロイント産業（株）製）を用いて、ノンパレル－103（フロイント産業（株）製）60gに結合剤として20重量%白糖溶液（溶媒：水－エタノール混合液（エタノール含量25重量%））を噴霧しながら、5-アミノサリチル酸200gと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（グレード：LH-20、信越化学工業（株）製）30gの混合物を添加してレイヤリング造粒し、素顆粒を得た。

オイドラギットL100（メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、レーム・ファーマ社製）8gおよびステアリン酸（雪印乳業（株）製）8gをエタノール184gに溶解させてコーティング溶液を調製し、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、素顆粒50

g に噴霧コーティングし、被覆率 30 重量 % のステアリン酸 - オイドラギット L 100 混合皮膜被覆顆粒を得た。

得られた被覆顆粒について、日局溶出試験法（パドル法）に従い、日局崩壊試験第 1 液（pH 1.2）および第 2 液（pH 6.8）を用い、37℃、パドル回転数 100 rpm の条件下で溶出試験を実施した。その結果を図 1 に示した。

図 1 より明らかなように、第 1 液中では 10 時間以上、薬物を全く放出しないが、第 2 液中では 2.5 時間のラグタイムの後、薬物が急速に放出された。

### 実施例 2

遠心流動型コーティング装置（C F、フロイント産業（株）製）を用いて、ノンパレル 50 g に結合剤として 20 重量 % 白糖溶液（溶媒：水 - エタノール混合液（エタノール含量 25 重量 %）を噴霧しながら、テオフィリン 40 g、スルファサラジン（大腸到達マーク : 大腸に到達すると大腸内細菌によってスルファピリジンと 5-アミノサリチル酸に分解され、スルファピリジンが直ちに吸収される）50 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（グレード：LH-20、信越化学工業（株）製）40 g、D-マンニトール 200 g の混合物を添加してレイヤリング造粒し、素顆粒を得た。

オイドラギット L 100（レーム・ファーマ社製）24 g およびステアリン酸 12 g をエタノール 700 g に溶解させてコーティング溶液を調製し、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、素顆粒 50 g に噴霧コーティングし、被覆率 67 重量 % のステアリン酸 - オイドラギット L 100 混合皮膜被覆顆粒を得た。

得られた被覆顆粒について、日局溶出試験法（パドル法）に従い、日局崩壊試験第1液（pH 1.2）および第2液（pH 6.8）を用い、37℃、パドル回転数100 rpmの条件下で溶出試験を実施した。

第1液中では、10時間以上薬物を全く放出しなかつたが、第2液中では、図2に示した通り、約3時間のラグタイムの後、薬物が急速に放出された。

#### 比較例1

オイドラギットL100（レーム・ファーマ社製）12.5 gをエタノール225 gに溶解させたのち、タルク12.5 gを分散させてコーティング溶液を調製し、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、実施例2で得られた素顆粒50 gに噴霧コーティングし、被覆率50重量%のオイドラギットL100被覆顆粒を得た。

得られた被覆顆粒について、日局溶出試験法（パドル法）に従い、日局崩壊試験第1液（pH 1.2）および第2液（pH 6.8）を用い、37℃、パドル回転数100 rpmの条件下で溶出試験を実施した。

第1液中では、10時間以上薬物を全く放出しなかつたが、第2液中では、図3に示した通り、直ちに薬物が急速に放出された。

#### 実験例1

実施例2および比較例1で得られた被覆顆粒を、絶食下、雄のビーグル犬4頭に経口投与し、テオフィリンおよび大腸到達マーカーのスルファサラジンの代謝物スルファピリジンの血中濃度推移を測定した。テオフィリンとスルファピリジンの血漿中濃度出現時間の結果を表1に示す。

表 1

薬物	実施例2の製剤	比較例1の製剤
テオフィリン	4.0 ± 0.5	2.0 ± 0.0
スルファピリジン	4.6 ± 0.1	4.0 ± 0.5

( n = 4 平均 ± S. E. )

表1より明らかなように比較例1で得られた被覆顆粒では投与2時間後にテオフィリンが血中に現れ、さらに2時間後にスルファサラジンの代謝物スルファピリジンが観察された。このことより、顆粒は胃排出2時間後に大腸に到達することおよび、十二指腸もしくは、小腸において腸溶性顆粒からテオフィリンとスルファサラジンが放出された事が分かった。

一方、実施例2で得られた顆粒においては、経口投与後、約4～4.6時間後にテオフィリンおよびスルファサラジンがほとんど同時に血中に出現した。このことより、テオフィリンとスルファサラジンが大腸部において放出されたことがわかる。

以上の結果より、ステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒であれば薬物を腸内の特定部位に送達することが可能であることがわかった。

### 実施例3

遠心流動型コーティング装置(CF、フロイント産業(株)製)を用いて、ノンパレル-103(フロイント産業(株)製)50gに結合剤として20重量%白糖溶液(溶媒:水-エタノール混合液(エタノール含量25重量%))を噴霧しながら、5-アミノサリチル酸200gと低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(グレード:

LH-20、信越化学工業（株）製)30gの混合物を添加してレイヤリング造粒し、素顆粒を得た。

オイドラギットL100（メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、レーム・ファー・マ社製）2.5gおよびステアリン酸（雪印乳業（株）製）2.5gをエタノール95gに溶解させてコーティング溶液を調製し、これを遠心流動型コーティング装置を用いて、素顆粒50gに噴霧コーティングし、被覆率30および40重量%のステアリン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒を得た。

得られた被覆顆粒について、日局溶出試験法（パドル法）に従い、日局崩壊試験第2液（pH6.8）を用い、37℃、パドル回転数100rpmの条件下で溶出試験を実施した。その結果を図4に示した。

図4より明らかなように、被覆率を変化させることにより、ラグタイムを調節することができる。

#### 実施例4

実施例3において、オイドラギットL-100にかえてカルボキシメチルエチルセルロースを用いて同様に噴霧コーティングし、被覆率120および140重量%のステアリン酸-カルボキシメチルエチルセルロース混合皮膜被覆顆粒を得た。

得られた被覆顆粒について、日局溶出試験法（パドル法）に従い、日局崩壊試験第2液（pH6.8）を用い、37℃、パドル回転数100rpmの条件下で溶出試験を実施した。その結果を図5に示した。

#### 実施例5

実施例3において、ステアリン酸にかえてパルミチン

酸を用いて同様に噴霧コーティングし、被覆率50および60重量%のパルミチン酸-オイドラギットL100混合皮膜被覆顆粒を得た。

得られた被覆顆粒について、日局溶出試験法（パドル法）に従い、日局崩壊試験第2液（pH6.8）を用い、37℃、パドル回転数100r.p.mの条件下で溶出試験を実施した。その結果を図6に示した。

#### 産業上の利用可能性

本発明の製剤は、酸性溶液中では薬物を全く放出しないが、中性または弱塩基性溶液中では、一定時間経過後（ラグタイム）、薬物を速やかに放出するという、特異な放出挙動を示すため、ラグタイムを調節することにより、胃内のような酸性条件下では薬物を放出させずに、胃排出後、一定時間経過し、製剤が腸内の所望の部位に達すると共に速やかに薬物を放出させることができる。

したがって、本発明の製剤は、腸内の特定部位に選択的に薬物を送達することができるので、潰瘍性大腸炎やクローン病のような消化管内炎症性疾患に対する局所療法、大腸など腸内の特定部位以外では化学分解や酵素分解を受け易いペプチド性薬物や腸内での吸収部位が限定される薬物の経口投与療法などに有効である。

## 請求の範囲

1. 薬物含有芯物質が、疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜で被覆されてなる腸内適所放出型製剤。
2. 疎水性有機化合物が、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコール、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリドおよび水素添加されていてもよい天然油脂からなる群から選ばれる1種または2種以上であり、腸溶性高分子が、腸溶性セルロース誘導体、腸溶性アクリル酸系共重合体、腸溶性マレイン酸系共重合体、腸溶性ポリビニル誘導体、シェラックからなる群から選ばれる1種または2種以上である請求の範囲第1項記載の腸内適所放出型製剤。
3. 炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸が、ステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸またはベヘン酸であり、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級アルコールが、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコールまたはベヘニルアルコールであり、炭素数6～22の不飽和結合を有していてもよい高級脂肪酸のトリグリセリドが、ステアリン酸トリグリセリド、ミリスチン酸トリグリセリド、パルミチン酸トリグリセリドまたはラウリン酸トリグリセリドであり、水素添加されていてもよい天然油脂が、硬化ひまし油、硬化ヤシ油または牛脂であり、腸溶性セルロース誘導体が、ヒドロキシプロピル

メチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートマレエート、セルロースベンゾエートフタレート、セルロースプロピオネートフタレート、メチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロースまたはエチルヒドロキシエチルセルロースフタレートであり、腸溶性アクリル酸系共重合体が、スチレン・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸共重合体、アクリル酸メチル・メタアクリル酸共重合体、アクリル酸ブチル・スチレン・アクリル酸共重合体、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸・アクリル酸エチル共重合体またはアクリル酸メチル・メタアクリル酸・アクリル酸オクチル共重合体であり、腸溶性マレイン酸系共重合体が、酢酸ビニル・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸モノエステル共重合体、ビニルメチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、エチレン・マレイン酸無水物共重合体、ビニルブチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、アクリロニトリル・アクリル酸メチル・マレイン酸無水物共重合体またはアクリル酸ブチル・スチレン・マレイン酸無水物共重合体であり、腸溶性ポリビニル誘導体が、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルアセタールフタレート、ポリビニルブチレートフタレートまたはポリビニルアセトアセタールフタレートである請求の範囲第

- 2項記載の腸内適所放出型製剤。
4. 疎水性有機化合物がステアリン酸であり、腸溶性高分子がメタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体である請求の範囲第1項記載の腸内適所放出型製剤。
  5. 疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜の疎水性有機化合物と腸溶性高分子の混合比率が、30:70～80:20の範囲内である請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項記載の腸内適所放出型製剤。
  6. 疎水性有機化合物－腸溶性高分子混合皮膜の被覆率が20～100重量%の範囲内である請求の範囲第1項から第5項のいずれか1項記載の腸内適所放出型製剤。
  7. 日局崩壊試験第一液中では、5時間薬物を放出せず、同第二液中では少なくとも2時間薬物を放出しない請求の範囲第1項から第6項のいずれか1項記載の腸内適所放出型製剤。
  8. 疎水性有機化合物および腸溶性高分子を同一の溶媒に溶解させた溶液をコーティング液とし、これを薬物含有芯物質に噴霧コーティングすることを特徴とする腸内適所放出型製剤の製造法。

Fig. 1

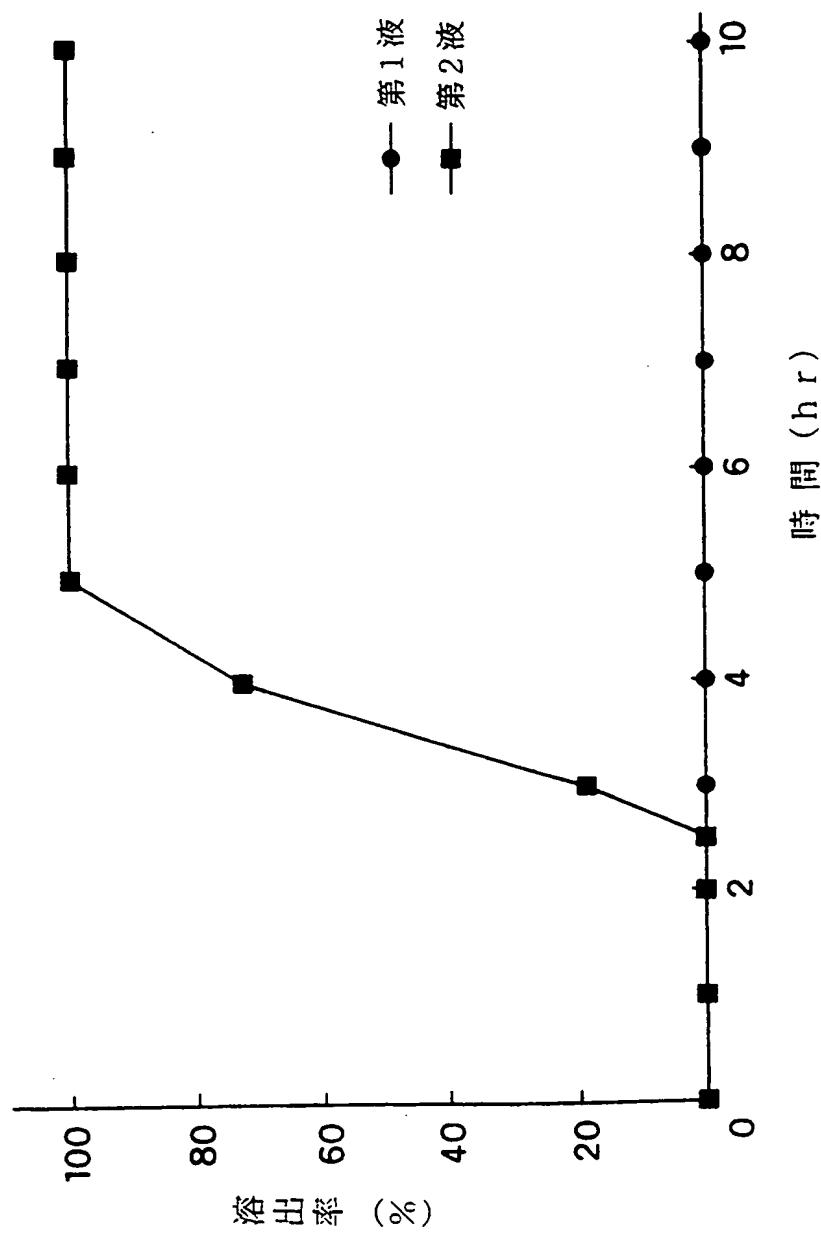
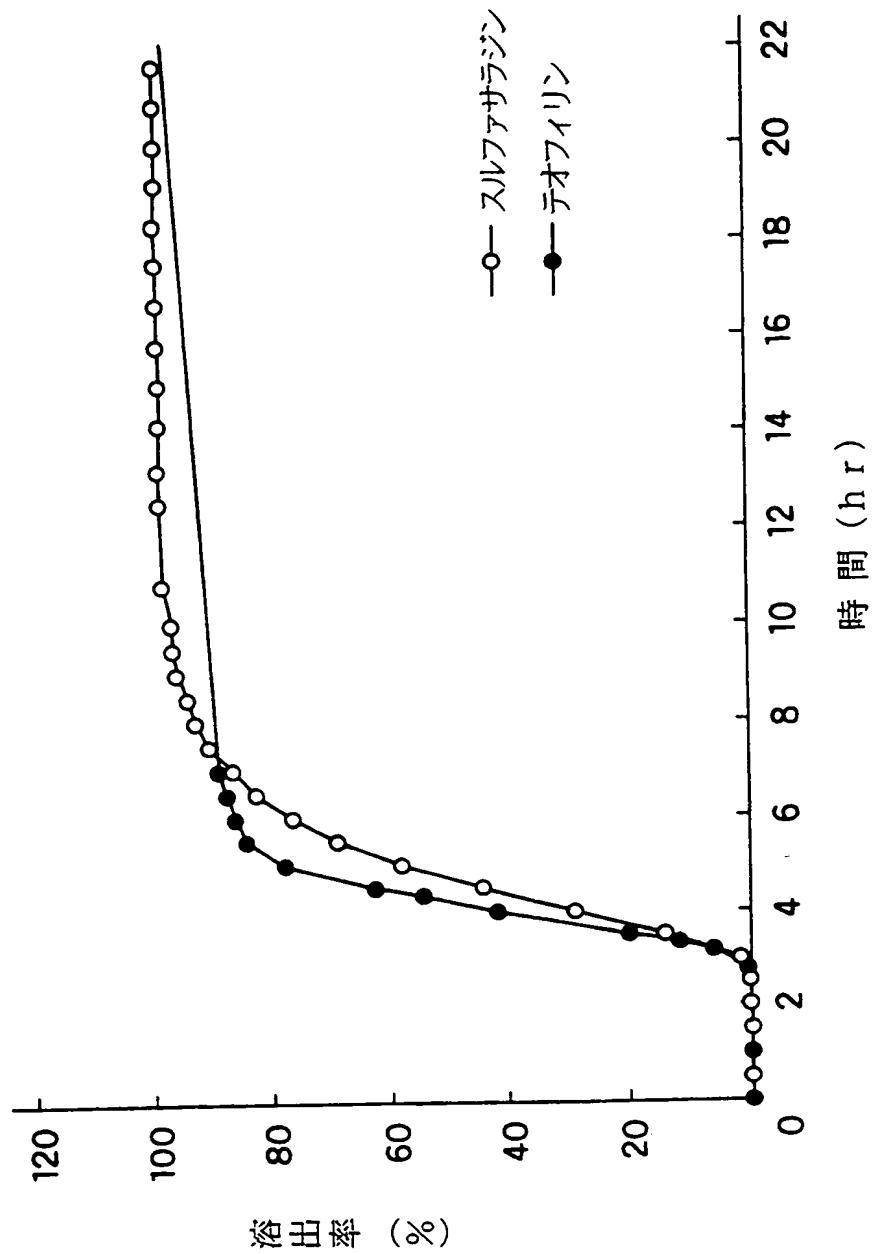


Fig. 2



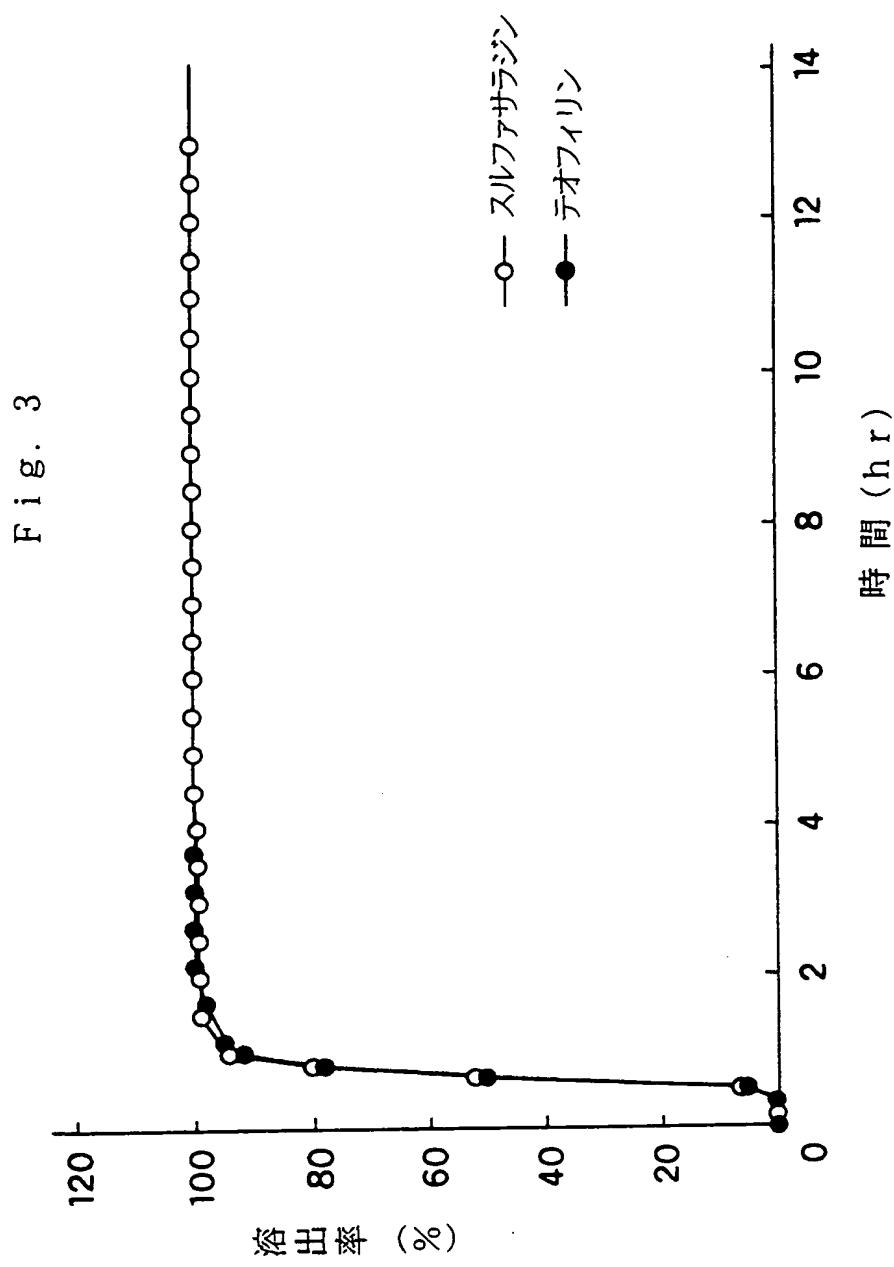


Fig. 4

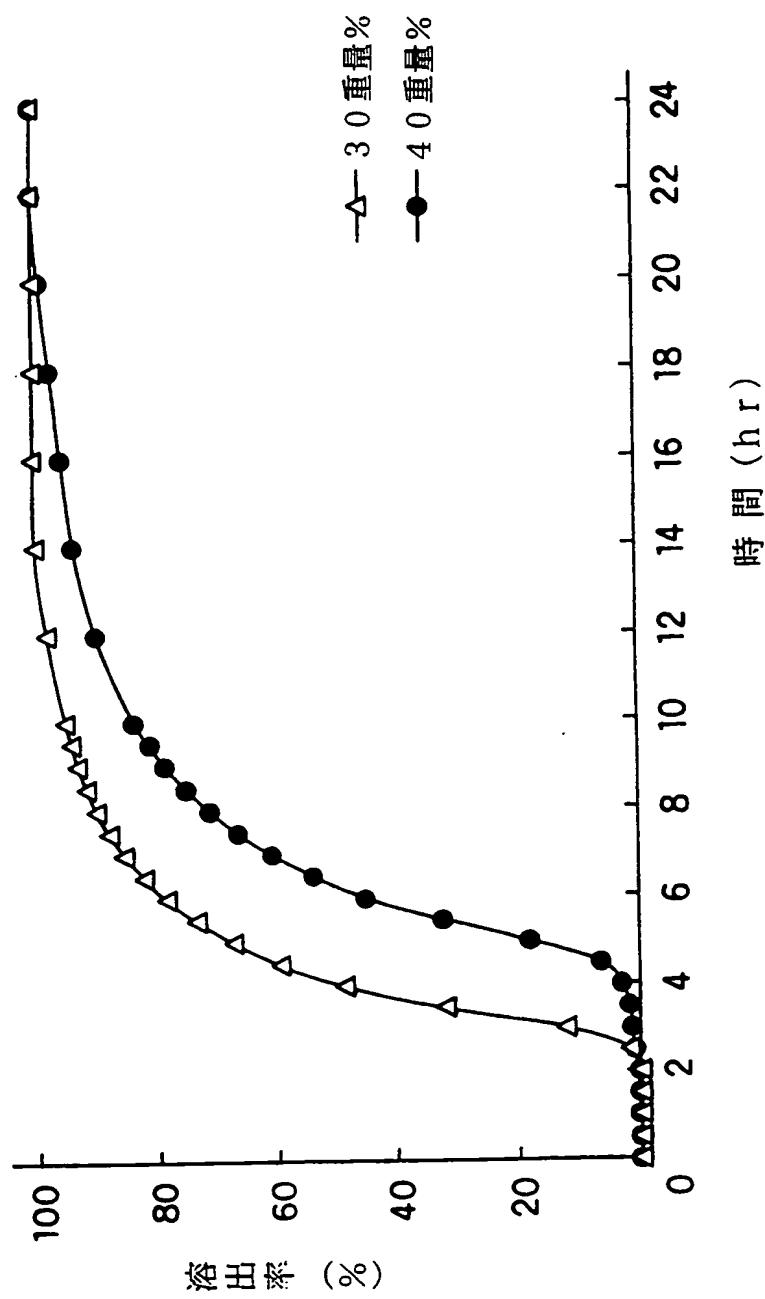


Fig. 5

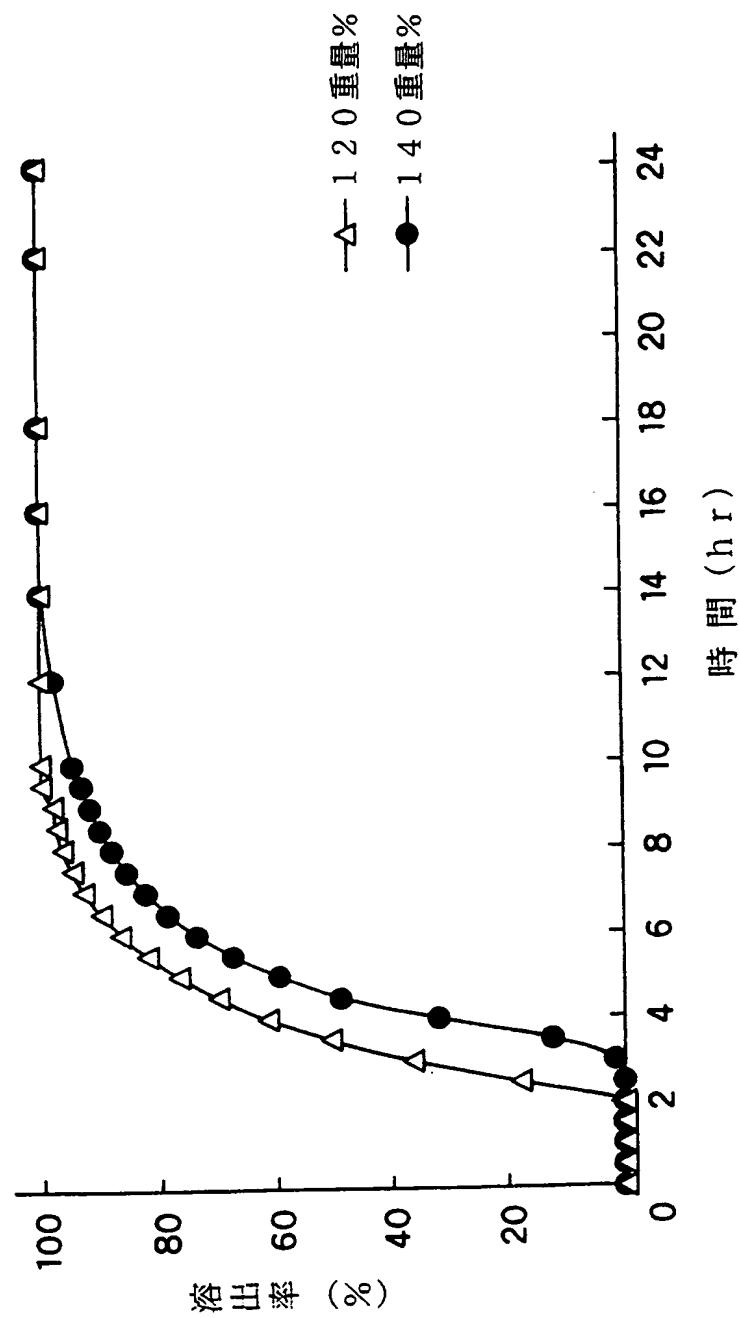
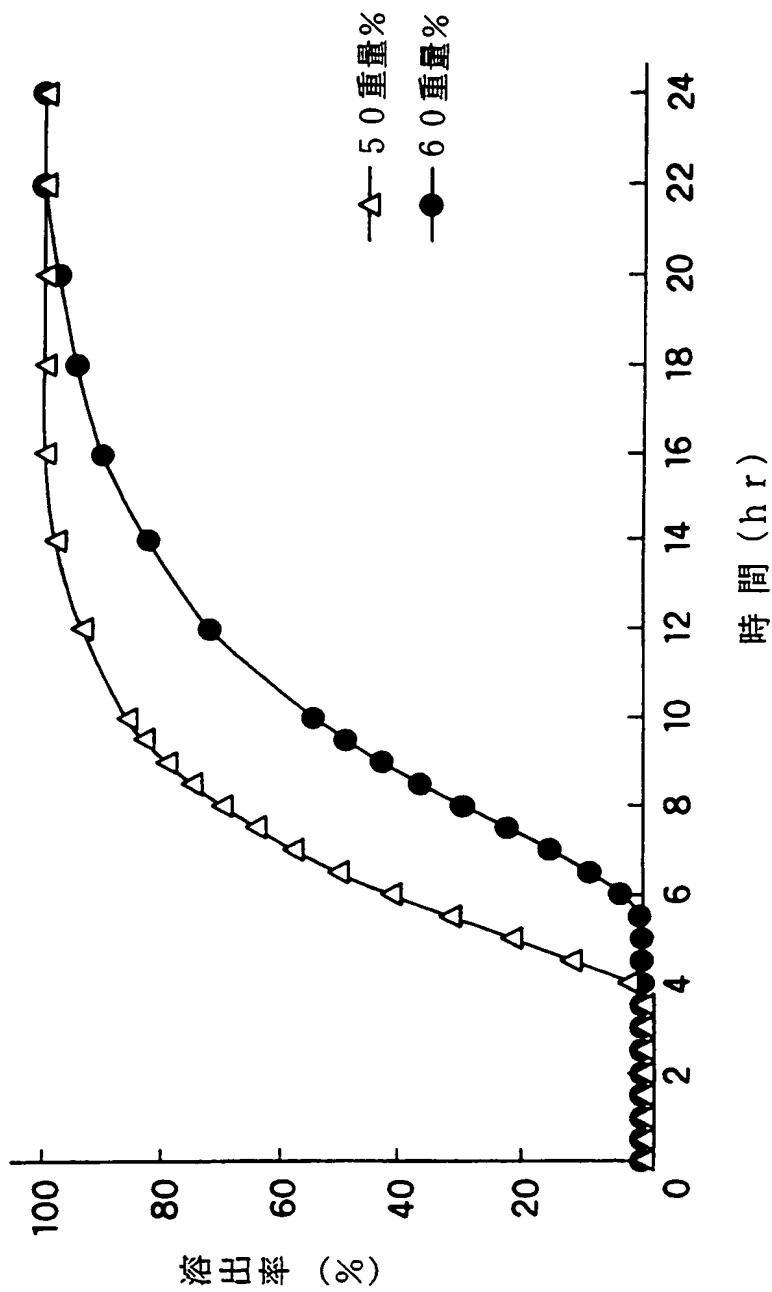


Fig. 6



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP99/03989

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.C1<sup>6</sup> A61K9/30, 9/32, 9/36, 9/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.C1<sup>6</sup> A61K9/30, 9/32, 9/36, 9/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	JP, 10-191904, A (Kenji Tokunaga), 28 July, 1998 (28. 07. 98), Claim 4 ; Example 2 ; Par. No. [0031] (Family: none)	1-8
X	EP, 195476, A2 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY), 24 September, 1986 (24. 09. 86), Full text & JP, 61-275211, A & US, 4755387, A	1-8
X	EP, 671168, A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 13 September, 1995 (13. 09. 95), Full text & JP, 7-247222, A & US, 5725880, A	1-8
X	JP, 8-143476, A (Japan Tobacco Inc.), 4 June, 1996 (04. 06. 96), Claims ; Par. Nos. [0022], [0031], [0044] (Family: none)	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search  
19 October, 1999 (19. 10. 99)

Date of mailing of the international search report  
2 November, 1999 (02. 11. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/03989

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. A61K9/30, 9/32, 9/36, 9/42

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl. A61K9/30, 9/32, 9/36, 9/42

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	J P, 10-191904, A (徳永 謙二) 28. 07. 98 (28. 7月. 1998) 請求項4、実施例2、第【0031】段落 (ファミリーなし)	1-8
X	E P, 195476, A2 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 24. 09. 86 (24. 9月. 1986) 全文 & J P, 61-275211, A & U S, 4755387, A	1-8

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 10. 99

国際調査報告の発送日

02.11.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

印

4C 9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/03989

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	EP, 671168, A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) 13. 09. 95 (13. 9月. 1995) 全文 & JP, 7-247222, A & US, 5725880, A	1-8
X	JP, 8-143476, A (日本たばこ産業株式会社) 04. 06. 96 (4. 6月. 1996) 特許請求の範囲、第【0022】段落、第【0031】段落、第【0044】段落 (ファミリーなし)	1-8

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**